

 Consommation
et Corporations CanadaConsumer and
Corporate Affairs Canada(11) (A) No **1 191 837**

(45) ÉMIS: 850813

(52) CLASSE 260-1.5
RENOVI CL. 260-235.83;
260-237.3; 260-271

4

(51) INT. CL. C07F 9/22,9/65

(19) (CA) BREVET CANADIEN (12)(54) Procédé de préparation de nouveaux agents
carcinostatiques et médicaments ainsi obtenus(72) Nowicky, Wassili,
Autriche

(21) DEMANDE NO 297,966

(22) DÉPOSÉE: 780301

REVENDICATIONS 6 - AUCUN DESSIN

-1-

La présente invention concerne un procédé pour la préparation de nouveaux agents carcinostatiques.

Les nouveaux composés selon l'invention peuvent également être utilisés comme mutagènes et, enfin, comme agents de lutte 5 contre les parasites.

Les dérivés d'acide thiophosphoriques de certains alcaloïdes sous forme des bases libres sont déjà connus. A titre d'exemples de ces dérivés connus, on peut citer le thiophosphorodioxyde (éthylèneimido)-N-berbérinol-éthylamide, le thiophosphoro-tri(N-sanguinarinol)-éthylamide, ainsi que les thiophosphoramides dérivés des alcaloïdes totaux des systèmes condensés d'isoquinoléine du grand chéridoïne.

10 Tous ces composés possèdent une activité cytostatique; ils ont cependant l'inconvénient de n'être que très difficilement solubles dans l'eau et qu'ils doivent donc être dissous dans des solvants organiques pour l'utilisation pharmacologique. On peut citer comme particulièrement approprié pour leur dissolution un mélange solvant de 1,5 partie d'eau, 1,5 partie de polyéthylèneglycol de poids moléculaire 400 et 2 parties de diméthylsulfoxyde.

20 Outre le fait que l'utilisation de l'eau comme solvant, en particulier pour la préparation de solutions injectables, doit toujours être préférée à l'utilisation de solvants organiques pour la même application, on a constaté récemment que le diméthylsulfoxyde, en particulier, n'est pas approprié pour l'utilisation à 25 des fins pharmaceutiques, car il développe des activités toxiques. Il est apparu de façon surprenante que l'on peut facilement transformer les substances actives précitées en une forme soluble dans l'eau sans qu'elles perdent leur activité cytostatique ou qu'il se produise des actions secondaires indésirables, lorsqu'on les transforme 30 en leurs sels d'acides compatibles pour l'utilisation pharmaceutique.

35 La demanderesse a en outre découvert que pratiquement tous les alcaloïdes se combinent avec les agents carcinostatiques habituels, par exemple agents alkylants, antimétabolites, etc., pour donner des substances définies qui présentent une activité théra-

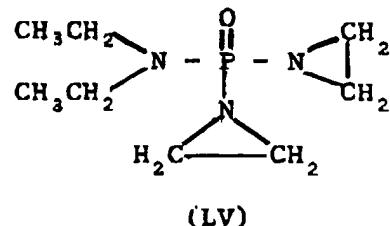
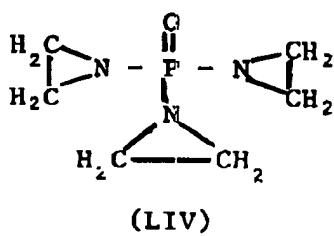
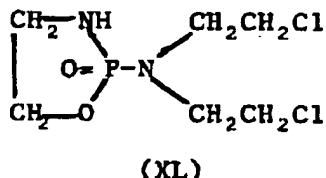
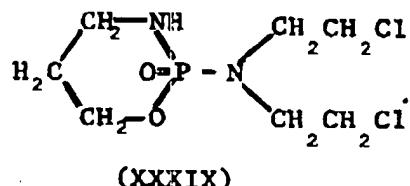
-2-

peutique plus élevée et une toxicité notamment plus faible que les substances de départ.

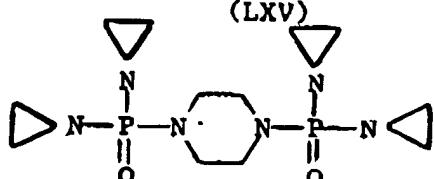
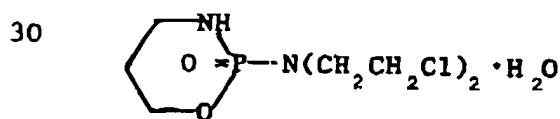
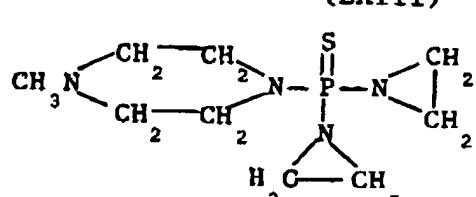
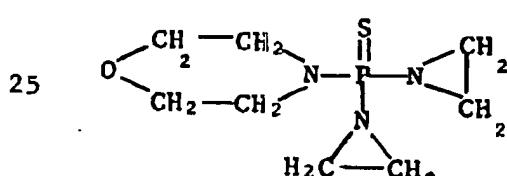
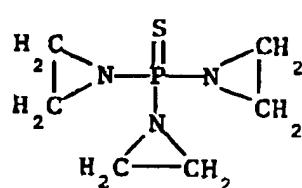
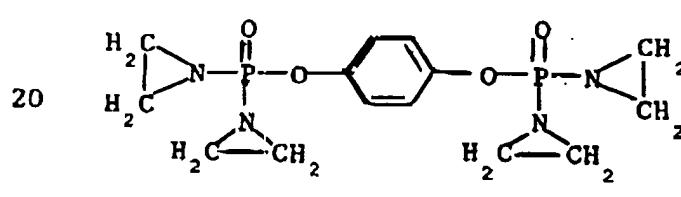
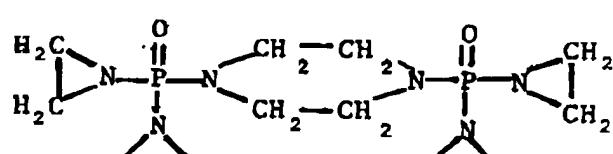
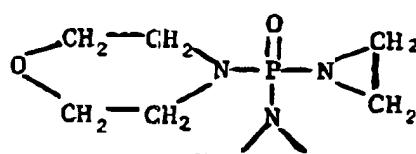
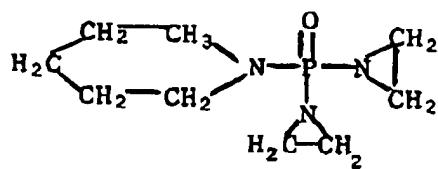
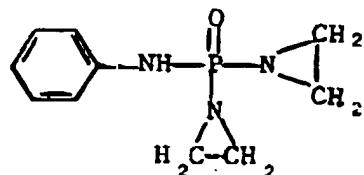
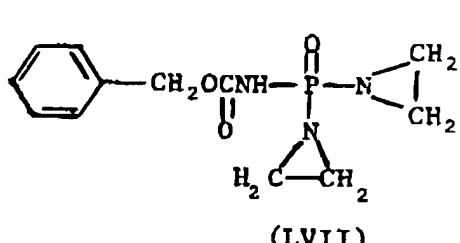
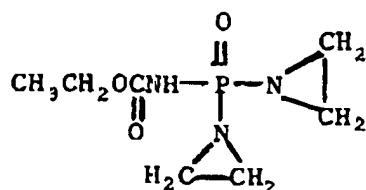
L'invention a donc pour objet un procédé pour la préparation de nouveaux agents carcinostatiques, caractérisé en ce que 5 l'on fait réagir un alcaloïde, qui peut éventuellement avoir lui-même une activité carcinostatique, avec un autre agent carcinostatique, de préférence du groupe des agents alkylants, antimétabolites et antibiotiques, ainsi que d'autres substances organiques azotées, et on transforme éventuellement le produit obtenu en un 10 sel utilisable en pharmacie, à l'exception du thiophosphorotri-(N-sanguinarinol)-éthylamide base, du thiophosphoro-di-(éthylèneimidé)-N-herbérinol-éthylamide base ainsi que des dérivés N,N',N''-triéthylénethiophosphoroamides bases des alcaloïdes à systèmes condensés d'isoquinoléine du grand chélidoine.

15 Comme composants alcaloïdes particulièrement appropriés, on peut citer les suivants: coptisine, stylopine, berbérine, protopine, allokryptopine, spartéine, corysamine, chélidimérine, oxysanguinarine, sanguinarine, dihydroxysanguinarine, chélidonine, homochélidonine, méthoxychélidonine, chélerythrine, chélilitutine, 20 vinblastine, colchicine, cholchicéine, désacétyl-N-méthyl-colchinine.

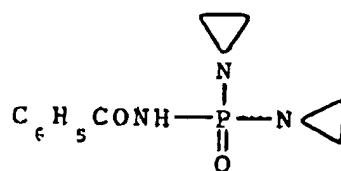
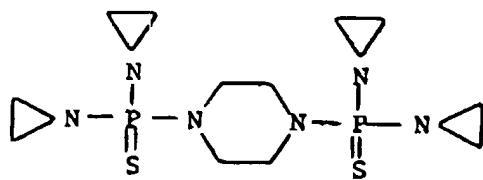
On peut citer en particulier comme agents carcinostatiques pour la réaction selon l'invention les composés suivants:



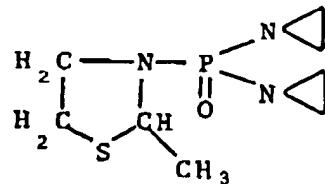
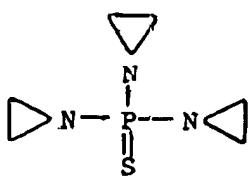
-3-



- 4 -

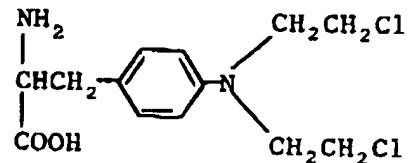
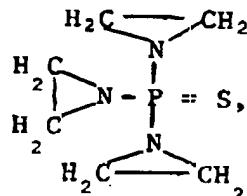


5



10 tris(β -chloroéthyl)amine, cyclophosphamides, triamcichone, chlorambucil, busulfan,

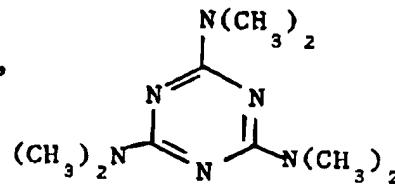
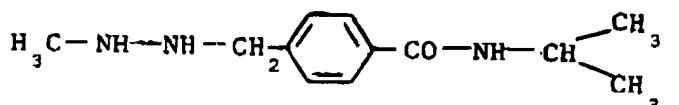
15



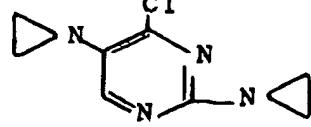
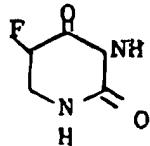
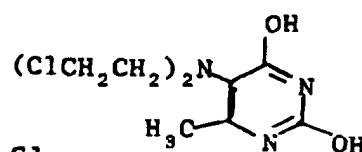
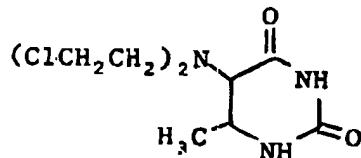
20

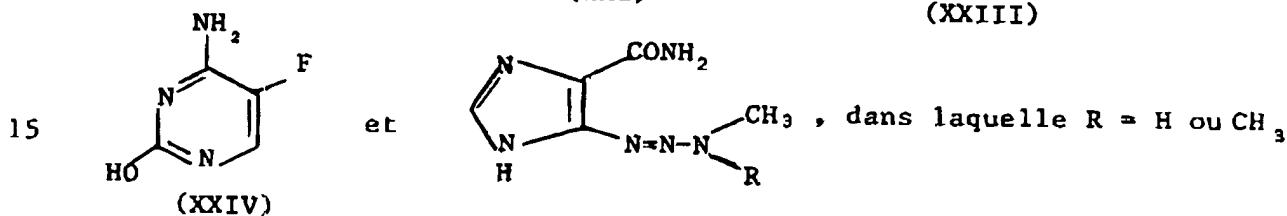
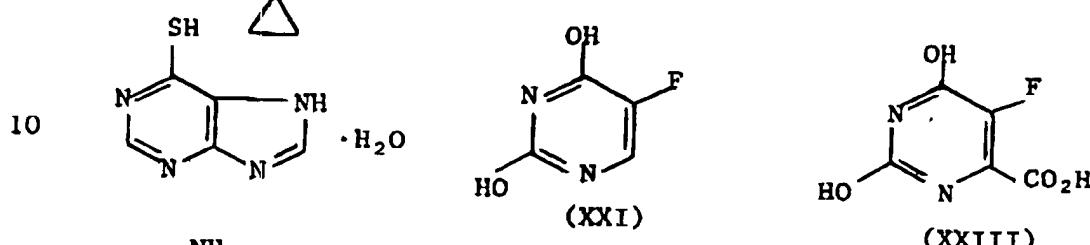
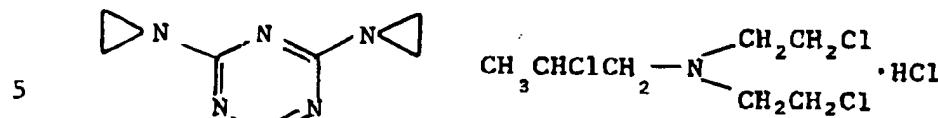
nitomine, mannitol-tris(-chloroéthyl)amine, améthoptérine, 6-mercaptopurine, 5-fluorouracile, cytosine-arabinoside, vincaleucoblastine, vincristine, podophylline, actinomycine C, actinomycine D, mithramycine, mitomycine, adriamycine, bléomycine, asparaginase, ibenzméthycine,

25

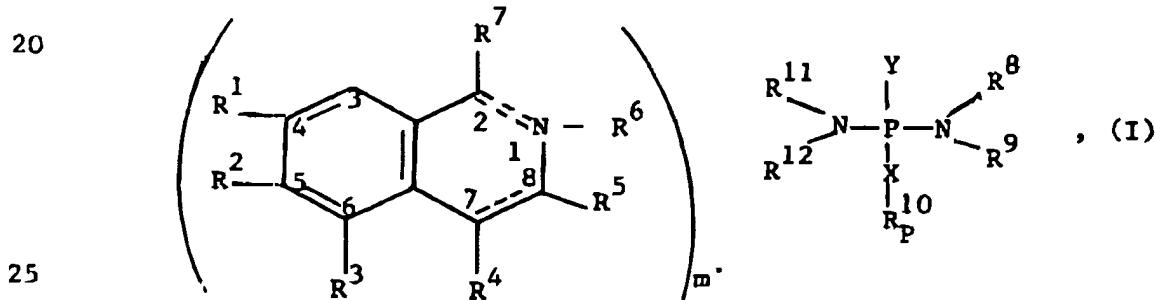


30





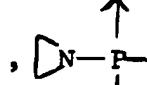
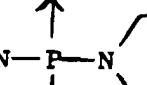
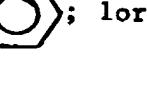
L'invention concerne également un procédé pour la préparation de nouveaux dérivés phosphorés d'alcaloïdes de formule générale:



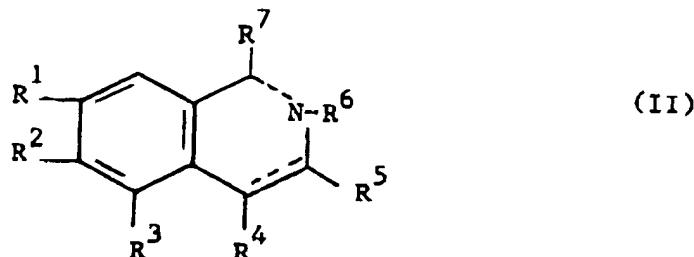
30 dans laquelle R¹, R² et R³ représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe méthoxy, ou bien R¹ et R² ou R² et R³ pris ensemble représentent également un groupe méthylénedioxy; R⁴ et R⁵, pris ensemble avec les atomes de carbone auxquels ils sont liés, forment un groupe benzo ou naphto, éventuellement totalement ou partiellement hydrogéné, qui peut à son tour être substitué par des groupes hydroxy, méthoxy ou méthylénedioxy; R⁷ représente H ou O, ou bien le même système cyclique lié par une chaîne

-6-

-CH₂-CO-CH₂-; R⁶ est un groupe CH₃ et les liaisons 1, 2 et/ou 7, 8 peuvent être des liaisons doubles; ou bien R⁶ et R⁷ pris ensemble avec les atomes de carbone et d'azote auxquels ils sont liés forment un noyau pyrido ou quinolo, éventuellement partiellement hydrogéné, qui peut être substitué à son tour par des restes méthoxy, oxo, méthyle ou méthylénedioxy, la liaison C-N en position 1,2 pouvant être absente et R⁴ et R⁵ représenter des atomes d'hydrogène; R⁸ + R⁹ et R¹¹ + R¹² représentent un reste -CH₂-CH₂- et, lorsque Y = S, X = N et p = 2, R³₂ représente un groupe -CH₂-CH₂-,-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂- ou -CH₂-CH₂-N_{CH₃}-CH₂-CH₂-; lorsque Y = S, X = N, n = 2,

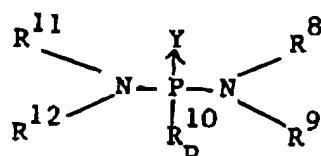
R³₂ représente -CH₂-CH₂- ,  ,  ,  ,
 (-C₂H₅)₂,  NCCOC₂H₅,  NCOOCH₂-C₆H₄- , ou  ,
 lorsque Y = S, X = O, n = 1, R³ est  ; lorsque Y = O, X = N, n = 2,
 X = N, n = 1, R³ est -CO- ; lorsque Y = O, X = N, n = 2,
 R³₂ est  ; et, lorsque Y = O, X = O, n = 1, R⁸ et R⁹ représentent chacun un groupe -CH₂-CH₂-Cl, R¹¹ est l'hydrogène et R¹⁰ + R¹² représentent un groupe -CH₂-CH₂- ou -CH₂-CH₂-CH₂- , lorsque Y = S, X = N, p = 1, R³ est un groupe -CH₂-CH₂- à l'exception du thiophosphoro-tri-(N-sangurinarinol)-éthylamide base, du thiophosphoro-di-(éthylèneimido)-N-berbérinol-éthylamide base et des dérivés N,N',N''-triéthylénethiophosphoramido bases des alcaloïdes à systèmes condensés isoquinoléine du grand chéridoïne, mais aussi de leur sels avec des acides acceptables pour l'usage pharmaceutique, ledit procédé étant caractérisé en ce que lorsqu'on fait réagir l'alcaloïde de formule générale:

5



dans laquelle les substituants R^1 à R^7 sont tels que définis ci-dessus, ou un de ses sels, avec un composé de formule générale:

10



15 dans laquelle X, Y, p et les substituants R^8 à R^{12} sont tels que définis ci-dessus, et éventuellement, on transforme le produit de réaction en son sel.

20 La salification peut être effectuée avec pratiquement n'importe quel acide non toxique pour l'usage pharmaceutique qui est lui-même bien soluble dans l'eau et donne des sels suffisamment solubles dans l'eau; pour des raisons économiques, on utilise de préférence l'acide chlorhydrique, avec formation des chlorhydrates correspondants.

25 Les nouveaux sels de thiophophoramides d'alcaloïdes obtenus selon l'invention ne se distinguent pas des bases correspondantes par leur activité cytostatique et, par conséquent, pharmacologique; on peut cependant les doser plus facilement et de manière plus exacte en raison de leur solubilité dans l'eau bien meilleure et l'on n'observe aucun des effets secondaires gênants attribuables aux solvants organiques nécessairement utilisés jusqu'à présent.

30 Parmi les sels d'alcaloïdes de formule (II), on peut également citer les sels, en particulier le chlorhydrate, de la berbérine, de la sanguinarine, et enfin les sels des alcaloïdes du grand chéridoïne.

35 On met en œuvre le procédé selon l'invention par réaction des sels d'alcaloïdes avec l'agent cytostatique, avantageusement à température élevée dans un solvant ou mélange solvant; mais on peut

aussi faire réagir d'abord l'alcaloïde base avec le thiophosphoramido, le produit de réaction pouvant ensuite être transformé en sel. La réaction du composé de l'alcaloïde avec le cytostatique avec l'acide désiré s'effectue avantageusement dans un solvant organique; après salification, le sel correspondant précipite, ou bien on peut l'extraire dans la solution aqueuse par agitation avec de l'eau ou un acide aqueux dans la solution aqueuse.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois en limiter la portée.

10 EXEMPLE 1

On dissout 160 mg (0,453 millimole) de chélidonine ou 2-méthyl-3'-hydroxy-7,8,6',7'-bis-méthylénedioxy-1,2,3,4,3',4'-hexahydro-(naphto-1',2',3,4-isoquinoléine) (F. 135°C) et 120 mg (0,534 millimole) de thiophosphoramido dans 65 ml de benzène et on fait bouillir le mélange pendant 2 h dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux. On décolore le mélange obtenu par le charbon actif et on élimine le solvant. On lave soigneusement à l'éther le résidu séché pour éliminer les produits de départ non transformés. On obtient 500 mg de thiophosphoro-tri-(N-chélidoninol)-éthylamide sous forme d'une substance cristalline jaune. Rendement 17,86 % en poids (par rapport à la théorie); F. 121-123°C.

(3 moles de chélidonine + 1 mole de thiophosphoramido)

Analyse élémentaire:

Calculé pour $C_{66}H_{75}N_6O_{18}PS$: C 60,82 H 5,79 N 6,44 P 2,37 S 2,45 %

25 Trouvé: C 61,14, 61,32 H 5,76, 5,77 N 5,94, 5,83 S 2,39, 1,89 %
P 2,40, 2,29 %

EXEMPLE 2

30 On dissout 950 mg (2,6 millimoles) de chélérythrine et 120 mg (0,634 millimole) de thiophosphoramido dans 50 ml de chloroforme et on fait bouillir le mélange pendant 2 h dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux. On décolore le mélange obtenu par le charbon actif et on élimine le solvant. On lave soigneusement à l'éther le résidu séché pour éliminer les substances de départ n'ayant pas réagi. On obtient 300 mg de thiophosphoro-tri-(N-chélérythrinol)-éthylamide sous forme d'un solide brun. Rendement 28,04 % en poids de la théorie)

35 3 moles de chélérythrine + 1 mole de thiophosphoramido

Analyse élémentaire:

Calculé pour $C_{69}H_{69}N_6O_{15}PS$: C 64,48, H 5,40, N 6,54, P 2,41, S 2,49 %
 Trouvé : C 64,92, 65,17 H 5,37, 5,35 N 6,22, 5,69 P 2,37, 2,49 %
 S 2,35, 2,10 %

5 F. 65-75°C

Trouvé après recristallisation dans l'éther : C 62,69 H 5,37
 N 6,55; F. 75-79°C (3.1).

EXEMPLE 3

10 On fait bouillir pendant 2 h 50 mg (0,15 millimole) de
 coptisine et 90 mg (0,48 millimole) de thiophosphoramide dans 70 ml
 de dioxane anhydre dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux.
 On décolore le mélange obtenu par le charbon actif et on élimine le
 solvant sous 10 mmHg. On lave à l'éther et au chloroforme le résidu
 15 séché et on obtient 27 mg de thiophosphoro-di-(éthylèneimido)-N-
 berbérinoléthylamide sous forme d'une substance cristalline jaune
 blanchâtre. Rendement 22,5 % de la théorie.

Analyse élémentaire:

Calculé pour $C_{25}H_{27}N_6O_5PS$: C 57,02 H 5,16 N 10,64 P 5,88 S 6,08 %
 Trouvé: C 56,98 H 5,11 N 10,37 P 5,64 S 6,00 %

20 EXEMPLE 4

25 On fait bouillir pendant 2 h 300 mg (0,709 millimole) de
 L-spartéine et 105 mg (0,555 millimole) de thiophosphoramide dans 21
 ml de benzène dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux. On
 élimine le solvant. On lave soigneusement à l'éther le résidu séché
 pour éliminer les substances de départ n'ayant pas réagi. On obtient
 20 mg d'une résine jaune. Rendement 4,94% en poids de la théorie.

1 mole de L-spartéine + 2 moles de thiophosphoramide

Analyse élémentaire :

Trouvé : C 40,89 H 6,51 N 9,99 S 9,66 %

30 EXEMPLE 5

35 On fait bouillir pendant 2 h 300 mg (0,709 millimole) de
 L-spartéine et 500 mg (1,791 millimole) de N,N-bis-(2-chloroéthyl)-
 N',O-propylène phosphoramidate dans 65 ml de chloroforme dans un
 ballon muni d'un réfrigérant à reflux. On décolore le mélange obtenu
 par le charbon actif et on élimine le solvant. On lave soigneuse-

-10-

ment à l'éther le résidu séché, pour éliminer les substances de départ n'ayant pas réagi. On obtient 280 mg d'un solide blanc. Rendement 35 % en poids de la théorie.

5 1 mole de L-spartéine + 2 moles de N,N-bis-(2-chloro-éthyl)-N',O-propylèneephosphorodiamidate

Analyse élémentaire :

Trouvé : C 38,29, 38,24 H 7,01, 7,01 N 8,76, 8,74 P 8,41, 8,52 %

Produit soluble dans le méthanol, F. 37°C.

EXEMPLE 6

10 On dissout 1 g d'alcaloïdes totaux de Chelidonium maius (poids moléculaire moyen 353,67) et 1 g de N,N-bis-(2-chloroéthyl)-N',O-propylèneephosphorodiamidate dans 50 ml de chloroforme et on fait bouillir pendant 2 h dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux. On déclore par le charbon actif le produit obtenu et on 15 élimine le solvant. On lave soigneusement à l'éther le résidu séché pour éliminer les produits de départ n'ayant pas réagi. On obtient 300 mg de produit final solide brun clair. Rendement 15 % en poids; F. 60-65°C, 156-160°C.

20 (1-) 1 mole d'alcaloïdes totaux de Chelidonium maius + 1 mole de N,N-bis-(2-chloroéthyl)-N',O-propylèneephosphorodiamidate

Analyse élémentaire :

Calculé : N 6,64 P 4,89 Cl 11,20 %

Trouvé : C 48,70, 48,46 ; H 5,34, 5,38 ; N 5,71, 5,74 ; P 3,95, 25 Cl 19,06 %

EXEMPLE 7

30 On effectue la réaction de manière analogue à l'exemple 6 avec 2500 mg (7,15 millimoles) de sanguinarine (F. 267°C) et 3230 mg (11,57 millimoles) de N,N-bis-(2-chloroéthyl)-N',O-propylèneephosphorodiamidate.

On obtient 1090 mg de produit final solide brun.

Rendement 33,74 % en poids : F. 274-276°C.

(1-1) 1 mole de sanguinarine + 1 mole de N,N-bis-(2-chloroéthyl)-N',O-propylèneephosphorodiamidate

35 Analyse élémentaire :

-11-

Calculé pour $C_{27}H_{32}N_3O_8PCl_2$: C 51,60 H 5,13 N 6,69 P 4,93 Cl 11,29%
 Trouvé : C 50,1, 50,3 H 5,10, 5,12 N 6,51, 6,47 P 4,81, 4,72 %
 Cl 14,2, 13,8 %

EXEMPLE 8

5 On effectue la réaction de manière analogue à l'exemple 6 avec 2580 mg (7,30 millimoles) de chélidonine et 1550 mg (5,55 millimoles) de N,N-bis-(β-chloroéthyl)-N',O-propylène phosphorodiamide.

On obtient 2300 mg de produit final cristallin jaunâtre.

Rendement : 55,69 % en poids ; F. 270-274°C.

10 (1-1) 1 mole de chélidonine + 1 mole de N,N-bis-(β-chloroéthyl)-N',O-propylène phosphorodiamide

Analyse élémentaire :

Calculé pour $C_{67}H_{74}N_5O_18PCl_2$: C 49,85 H 5,88 N 6,45 P 4,76 Cl 10,90%
 Trouvé : C 50,72, 50,21 H 5,31, 5,24 N 5,41, 5,37 P 3,81, 3,67 %
 15 Cl 7,20, 7,35 %

EXEMPLE 9

On effectue la réaction de manière analogue à l'exemple 6 avec 500 mg (1,415 millimole) de protopine et 491,66 mg (1,762 millimole) de N,N-bis-(β-chloroéthyl)-N',O-propylène phosphorodiamide.

20 On obtient 610 mg de produit final cristallin jaunâtre.

Rendement 61,513 % ; F. 239-240°C.

(2-1) 2 moles de protopine + 1 mole de N,N-bis-(β-chloroéthyl)-N',O-propylène phosphorodiamide

Analyse élémentaire :

25 Calculé pour $C_{47}H_{55}N_4O_13PCl_2$: C 55,24 H 5,81 N 5,48 P 3,03 Cl 6,93%
 Trouvé : C 56,14, 55,89 H 5,25, 5,22 N 4,85, 4,69 P 2,98, 2,95 %
 Cl 9,10, 8,21 %

EXEMPLE 10

On effectue la réaction de manière analogue à l'exemple 6
 30 avec 650 mg (1,779 millimole) de chélerythrine et 491,6 mg (1,762 millimole) de N,N-bis-(β-chloroéthyl)-N',O-propylène phosphorodiamide.

On obtient 520 mg d'un solide brun. Rendement 45,547 % en poids ; F. 185-190°C.

35 (1-1) 1 mole de chélerythrine + 1 mole de N,N-bis-(β-chloroéthyl)-N',O-propylène phosphorodiamide

-12-

Analyse élémentaire :

Calculé pour $C_{28}H_{36}N_3O_8PCl_2$: C 52,18 H 5,63 N 6,51 P 4,80 Cl 11,02
 Trouvé : C 50,98, 51,67 H 5,24, 5,31 N 6,06, 6,22 P 4,95 Cl 13,10%

EXEMPLE 11

5 On effectue la réaction de manière analogue à l'exemple 6 avec 700 mg (1,895 millimole) d'allocryptopine et 566,6 mg (2,03 millimoles) de N,N-bis-(β -chloroéthyl)-N',O-propylène phosphorodiamidate.

10 On obtient 650 mg de produit final cristallin jaunâtre.
 Rendement 51,31 % en poids ; F. 155-160°C.

(2-1) 2 moles d'allocryptopine + 1 mole de N,N-bis-(β -chloroéthyl)-N',O-propylène phosphorodiamidate

Analyse élémentaire :

15 Calculé pour $C_{49}H_{63}N_4O_{13}PCl_2$: C 57,81 H 6,23 N 5,50 P 3,04 Cl 6,96%
 Trouvé : C 58,25, 54,84 H 6,27, 6,16 N 5,40, 5,62 P 2,53, 2,51%
 Cl 7,41, 5,26 %

EXEMPLE 12

20 On fait réagir 50 mg (0,156 millimole) de coptisine et 150 mg (0,537 millimole) de N,N-bis-(β -chloroéthyl)-N',O-propylène phosphorodiamidate.

On obtient 23 mg d'un produit final cristallin blanc.
 Rendement 11,5 % en poids.

(2-1) 2 moles de coptisine + 1 mole de N,N-bis-(β -chloroéthyl)-N',O-propylène phosphorodiamidate

25 Analyse élémentaire :

Calculé pour $C_{45}H_{75}N_4PCl_2O_{11}$: C 58,76 H 4,93 N 6,09 P 3,36 Cl 7,70%
 Trouvé : C 58,52 H 4,79 N 6,00 P 3,11 Cl 7,98%

EXEMPLE 13

30 On dissout 70 mg (0,175 millimole) de colchicine et 45 mg (0,237 millimole) de thiophosphoramide dans 20 ml de chloroforme et on fait bouillir le mélange pendant 2 h dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux. On décolore au charbon actif le mélange obtenu et on élimine le solvant. On lave soigneusement à l'éther le résidu séché pour éliminer les substances de départ n'ayant pas réagi. On obtient 5,2 mg de thiophosphoro-bis-(éthylèneimido)-N-colchicinoléthylamide sous forme d'un solide jaunâtre.

(1-1) 1 mole de colchicine + 1 mole de thiophosphoramide
Analyse élémentaire :

Calculé pour $C_{28}H_{37}N_4O_6PS$: C 57,13 H 6,33 N 9,51 P 5,26 S 5,44 %
Trouvé : C 57,23, 57,14 H 6,38, 6,31 N 9,59, 9,48 P 6,00, 5,70 %
5 S 6,01, 5,69 %

EXEMPLE 14

On dissout 60 mg (0,15 millimole) de colchicine et 150 mg (0,54 millimole) de N,N-bis-(β-chloroéthyl)-N',O-propylènephosphorodiamide dans 25 ml de chloroforme et on fait bouillir le mélange 10 pendant 2 h dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux. On décolore au charbon actif le mélange obtenu et on élimine le solvant. On lave soigneusement à l'éther le résidu séché pour éliminer les substances de départ n'ayant pas réagi. On obtient 90 mg d'un produit final 15 cristallin blanc. Rendement 42,86 % en poids ; fraction soluble dans l'éther ; F. 39-41°C.

(1-1) mole de colchicine + 1 mole de N,N-bis-(β-chloroéthyl)-N',O-propylènephosphorodiamide

Analyse élémentaire :

Calculé pour $C_{29}H_{42}N_3PCl_2O_9$: C 51,32 H 6,23 N 6,19 P 4,59 Cl 10,44 %
20 Trouvé : C 51,10 H 6,20 N 6,14 P 4,09 Cl 11,36 %

EXEMPLE 15

On dissout 400 mg de sulfate de L-spartéine dans 25 ml d'eau distillée et on fait bouillir le mélange pendant 2 h dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux. On lave soigneusement le 25 résidu séché par l'éther et par le chloroforme.

On obtient 1300 mg d'un produit final cristallin blanc. Rendement 93% en poids de la théorie; F. \approx 240°C (décomposition). Le spectre IR est représenté dans les figures 1 (2,5-8,0 μ) et 2 (5,0-16,0 μ) du dessin annexé.

30 Analyse élémentaire :

Trouvé : C 19,85 H 4,34 N 11,43 %

Fraction soluble dans $CHCl_3$

Fraction soluble dans $CHCl_3$
et dans H_2O

35

C 55,04
H 8,15
N 11,72

69,71
9,85
10,86

F. 275°C

-14-

EXEMPLE 16

On fait réagir 700 mg d'alcaloïdes totaux (poids moléculaire 353,67) de Chélidonium maius et 250 mg de 5-fluorouracile sous forme du sel de tris-(hydroxyméthyl)-aminométhane.

5 On obtient 190 mg d'un produit final cristallin brun doré. Rendement 20 % en poids de la théorie.

Analyse élémentaire :

Trouvé : C 29,24 H 2,51 N 12,87 %

F. 185-220°C.

10 EXEMPLE 17

On fait réagir 700 mg de chlorhydrate de chélidomine et 250 mg de 5-fluorouracile sous forme du sel de tris-(hydroxyméthyl)-aminométhane.

15 On obtient 250 mg d'un produit final cristallin jaunâtre. Rendement 26,3 % de la théorie)

Analyse élémentaire :

Trouvé : C 37,99 H 3,31 N 8,01 %

Fraction soluble dans CHCl_3 : C 56,04 H 4,78 N 3,18 %
F. 118-119°C.

20 EXEMPLE 18

On fait réagir 500 mg de protopine et 250 mg de 5-fluorouracile sous forme du sel de tris-(hydroxyméthyl)-aminométhane.

On obtient 480 mg d'un produit final cristallin blanc. Rendement 64 % en poids de la théorie.

25 Analyse élémentaire :

Trouvé : C 35,57 H 2,88 N 11,04 %

Soluble dans CHCl_3 : C 59,11 H 4,98 N 4,38 %
F. 195-197°C.

EXEMPLE 19

30 On fait réagir 100 mg de désacétyl-N-méthylcolchicine et 250 mg de 5-fluorouracile sous forme du sel de tris-(hydroxyméthyl)-aminométhane.

On obtient 340 mg d'un produit final cristallin rose. Rendement: 97 % en poids de la théorie.

Analyse élémentaire :

Trouvé : C 21,25 H 2,02 N 11,60 %
F. 275°C.

EXEMPLE 20

5 On dissout 750 mg de 5-fluorouracile sous forme du sel de tris-(hydroxyméthyl)-aminométhane et 1650 mg de chlorhydrate de sanguinarine dans 25 ml d'eau distillée et on fait bouillir le mélange pendant 2 h dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux. On évapore le mélange de réaction et on lave soigneusement le résidu 10 séché à l'éther et au chloroforme.

On obtient 850 mg d'un produit cristallin gris que l'on traite par l'eau. On obtient :

A) par évaporation de la solution chloroformique, un composé donnant l'analyse suivante :

15 C 62,77 H 4,48 N 3,58 % - F. 107°C.

B) par évaporation de la solution aqueuse un composé donnant l'analyse suivante :

C 32,64 H 5,58 N 13,4 % - F. 135°C, 230°C.

20 C) un résidu insoluble dans le chloroforme et dans l'eau donnant l'analyse suivante :

C 36,23 H 5,33 N 11,33 %

EXEMPLE 21

On dissout 750 mg de 5-fluorouracile sous forme du sel de tris-(hydroxyméthyl)-aminométhane et 1750 mg de chélérythrine dans 25 ml d'eau distillée et on fait bouillir le mélange pendant 2 h dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux. On lave soigneusement le résidu séché à l'éther et au chloroforme.

On obtient 1400 mg d'un produit cristallin foncé, que l'on traite par l'eau. On obtient les fractions suivantes :

30 A) produit soluble dans le chloroforme :

Analyse élémentaire:

Trouvé : C 67,1 H 4,74 N 4,02 % F. 180°C.

B) produit soluble dans l'eau :

Analyse élémentaire :

35 Trouvé : C 37,41 H 6,54 N 14,83 %

EXEMPLE 22

On dissout 750 mg de 5-fluorouracile sous forme du sel de tris-(hydroxyméthyl)-aminométhane et 1800 mg de chlorhydrate de berbérine dans 35 ml d'eau distillée et on fait bouillir le mélange pendant 2 h dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux. On lave soigneusement le résidu séché par l'éther et le chloroforme puis par l'eau.

On obtient les fractions suivantes :

A) produit soluble dans l'eau :

Analyse élémentaire :

trouvé : C 36,77 H 6,68 N 10,78 % F. 116-118°C.

B) produit insoluble :

Analyse élémentaire :

trouvé : C 53,81 H 4,87 N 3,16 % F. 198-200°C

C) produit soluble dans le chloroforme et dans l'eau :

Analyse élémentaire :

trouvé : C 36,03 H 6,48 N 11,85 %

D) produit soluble seulement dans le chloroforme :

Analyse élémentaire :

trouvé : C 48,53 H 7,7 N 7,4 % F. 125-127°C

EXEMPLES 23 à 33

Dans ces exemples, on procède comme décrit plus haut ; on indique dans ce qui suit les réactifs et le solvant. Les proportions concernent les rapports dans lesquels les composés ont réagi, d'après 25 l'analyse élémentaire.

23

190 mg d'aconitine et 45 mg de triéthylènethiophosphoramide ("Thiotepea") dans 20 ml de chloroforme.

2:1 cristaux blancs, F. 197-200°C

Analyse élémentaire :

trouvé : C 60,30 H 7,22 N 4,38 P 2,09 S 2,16%

1:1 cristaux jaunes, F. 210-211°C

Analyse élémentaire :

trouvé : C 57,54 H 7,12 N 6,71 P 3,6 S 3,73 %

35 aiguilles, F. 190-192°C

Analyse élémentaire :

trouvé : C 54,83 H 6,98 N 8,74 %

24130 mg de brucine et 45 mg de Thiotepe dans 11 ml de
5 chloroforme.

3:1 F 245-246°C

Analyse élémentaire :

trouvé : C 47,98 H 6,57 N 9,08 P 2,2 S 2,23 %

cristaux blancs, F. 231-233°C

10 Analyse élémentaire :

trouvé : C 50,17 H 5,54 N 8,44 P 2,85 %

cristaux incolores, F. 240-243°C

Analyse élémentaire :

trouvé : C 48,22 H 5,33 N 7,91 P 3,25 %

15 25150 mg de cinchonine et 45 mg de Thiotepe dans 12 ml de
chloroforme.

F. 240-258°C

Analyse élémentaire :

20 trouvé : C 55,01 H 6,85 N 16,28 P 9,03 S 9,47

F. 45-46°C

Analyse élémentaire :

trouvé : C 45,73 H 6,64 N 19,21 P 12,73 %

2625 320 mg de narcotine et 45 mg de Thiotepe dans 10 ml de
chloroforme.

1:1 F. 225-226°C

Analyse élémentaire :

Trové : C 55,34 H 5,69 N 9,52 P 4,98 S 5,29 %

30 27180 mg de vératrine et 45 mg de Thiotepe dans 9 ml de
chloroforme.

1:1 F. 116-120°C

Analyse élémentaire :

35 trouvé : C 57,02 H 7,91 N 6,98 P 3,8 S 4,0 %

F. 108-120°C

Analyse élémentaire :

trouvé : C 56,72 H 7,50 N 5,79 P 3,25 %
F. 104-106°C

Analyse élémentaire :

5 trouvé : C 53,40 H 6,82 N 5,41 P 2,65 %
28

10 200 mg de chlorhydrate de pilocarpine et 50 mg de métho-trexate de Na, ou N-[p-[(2,4-diamino-6-ptéridinyl)-méthyl]-méthyl-amino benzoyl]-glutamate, dans 7,5 ml d'eau. Réaction à la température ambiante.

Analyse élémentaire :

trouvé : C 53,61 H 6,76 N 12,28 % ; F. 175-180°C,
C 52,22 H 6,70 N 12,22 % ; F. 147-157°C, soluble dans le chloroforme,
15 C 48,72 H 6,41 N 10,49 % ; F. 189-197°C, soluble dans l'eau,
C 50,77 H 6,24 N 10,56 % ; F. 147-167°C, soluble dans l'éther.
29

700 mg de curine et 500 mg d'Endoxan dans 15 ml de chloroforme.

20 1:2 Analyse élémentaire :

trouvé : C 53,06 H 6,20 N 7,06 P 5,3 Cl 11,67 % ; F. 268-270°C
30

360 mg de narcotine et 500 mg d'Endoxan dans 30 ml de chloroforme.

25 Analyse élémentaire :

trouvé : C 47,50 H 5,67 N 6,86 P 5,96 Cl 14,51 % ; F. 143°C
soluble dans le chloroforme

trouvé : C 46,02 H 5,52 N 7,14 P 6,11 Cl 16,02 % ; F. 78°C,
soluble dans l'éther.

30 31

100 mg de chlorhydrate de chélidonine et 50 mg de méthotrexate dans 7 ml d'eau. On fait bouillir pendant 3 h et on sépare le précipité par filtration.

Analyse élémentaire :

35 trouvé : C 59,86 H 5,16 N 5,13 % ; F. 260-265°C.

-19-

32

60 mg de protopine et 45 mg de Thiotepa dans 12 ml de chloroforme. Rendement 36 mg = 34,3 % de la théorie.

Analyse élémentaire :

5 trouv^é : C 44,72 H 6,30 N 17,77 P 14,04 S 12,71 ; F. 45-47°C

33

50 mg d'allotryptopine et 45 mg de Thiotepa dans 9 ml de chloroforme. Rendement 32 mg = 33,7 % de la théorie.

Analyse élémentaire :

10 trouv^é : C 45,22 H 6,36 N 17,42 % ; F. 85-86°C,

C 57,11 H 6,28 N 10,69 % ; F. 115-118°C, aiguilles.

EXEMPLE 34

On dissout 80 mg (0,22 millimole) de chélidonine et 40 mg (0,12 millimole) de Dipinum, ou 1,4-bis-[N,N-(diéthylène)-phosphoramido]-pipérazine, dans 12 ml de chloroforme et on fait bouillir le mélange pendant 2 h dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux. On décolore au charbon actif le mélange obtenu et on lave soigneusement le résidu par l'éther pour éliminer les substances de départ n'ayant pas réagi.

20 On obtient 30 mg de produit final.

Analyse élémentaire :

Calculé pour $C_{92}H_{108}N_{10}P_2O_{26}$: C 60,32 H 5,94 N 7,64 P 3,38 %

Trouv^é : C 61,11 H 5,92 N 7,18 P 3,29 %

EXEMPLE 35

25 On effectue la réaction de manière analogue à l'exemple 1 avec 80 mg (0,22 millimoles de chélérythrine et 40 mg (0,12 millimole) de Dipinum. On obtient 32 mg de produit final.

Analyse élémentaire :

Calculé pour $C_{96}H_{100}N_{10}P_2O_{22}$: C 63,78 H 5,57 N 7,74 P 3,42 %

Trouv^é : C 62,15 H 5,12 N 7,08 P 3,02 %

EXEMPLE 36

On effectue la réaction de manière analogue à l'exemple 34 avec 80 mg (0,23 millimole) de sanguinarine et 40 mg (0,12 millimole de Dipinum. On obtient 36 mg de produit final.

-20-

Analyse élémentaire :

Calculé pour $C_{92}H_{84}N_{10}P_2O_{22}$: C 63,37 H 4,85 N 8,03 P 3,55 %
 Trouvé : C 63,34 H 4,81 N 8,10 P 3,21 %

EXEMPLE 37

5 On effectue la réaction de manière analogue à l'exemple 34 avec 120 mg (0,34 millimole) d'alcaloïdes totaux de Chélidonium majus L (poids moléculaire moyen 353) et 40 mg (0,12 millimole) de Dipinum. On obtient 27 mg de produit final.

Analyse élémentaire :

10 Calculé : N 69,33 P 30,66 %
 Trouvé : N 67,03 P 28,92 %

EXEMPLE 38

15 On dissout 120 mg (0,32 millimole) de chélidonine et 70 mg (0,18 millimole) de Thiodipinum dans 12 ml de chloroforme et on fait bouillir le mélange pendant 2 h dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux. On décolore au charbon actif le mélange obtenu et on élimine le solvant. On lave soigneusement à l'éther le résidu séché pour éliminer les substances de départ n'ayant pas réagi. On obtient 36 mg de produit final.

20 Analyse élémentaire :

Calculé pour $C_{92}H_{108}N_{10}P_2S_2O_{24}$: C 59,28 H 5,84 N 7,51 P 3,32 S 3,44 %
 Trouvé : C 59,02 H 5,79 N 7,27 P 3,03 S 3,01 %

EXEMPLE 39

25 On effectue la réaction de manière analogue à l'exemple 5 avec 120 mg (0,33 millimole) de chélérythrine et 70 mg (0,18 millimole) de Thiodipinum. On obtient 49 mg de produit final.

Analyse élémentaire :

Calculé pour $C_{96}H_{100}N_{10}P_2S_2O_{20}$: C 62,66 H 5,47 N 7,61 P 3,36 S 3,48 %
 Trouvé : C 61,87 H 5,12 N 7,36 P 3,04 S 3,17 %

30 EXEMPLE 40

On effectue la réaction de manière analogue à l'exemple 5 avec 120 mg (0,34 millimole) de sanguinarine et 70 mg (0,18 millimole) de Thiodipinum. On obtient 31 mg de produit final.

Analyse élémentaire :

35 Calculé pour $C_{92}H_{84}N_{10}P_2S_2O_{20}$: C 62,22 H 4,76 N 7,88 P 3,40 S 3,61 %
 Trouvé : C 62,02 H 4,71 N 7,80 P 3,37 S 3,52 %

-21-

EXEMPLE 41

On effectue la réaction de manière analogue à l'exemple 5 avec 160 mg (0,45 millimole) d'alcaloïdes totaux de Chelidonium majus L (poids moléculaire moyen 353) et 70 mg de Thiodipinum. On obtient 25 mg de produit final.

Analyse élémentaire :

Calculé : N 52,62 P 23,27 S 24,09 %

Trouvé : N 50,16 P 20,97 S 21,99 %

EXEMPLE 42

On dissout 120 mg (0,32 millimole) de chélidonine et 96 mg (0,41 millimole) de Benzétepum dans 12 ml de chloroforme et on fait bouillir pendant 2 h dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux. On décolore au charbon actif le produit obtenu et on élimine le solvant. On lave soigneusement le résidu séché par l'éther pour éliminer les substances de départ n'ayant pas réagi.

On obtient 37 mg de produit final.

Analyse élémentaire :

Calculé pour $C_{51}H_{56}N_5PO_{13}$: C 62,63 H 5,77 N 7,16 P 3,16 %

Trouvé : C 62,12 H 5,69 N 6,98 P 2,97 %

EXEMPLE 43

On effectue la réaction de manière analogue à l'exemple 9 avec 120 mg (0,33 mole) de chélérythrine et 96 mg (0,41 millimole) de Benzétepum.

On obtient 42 mg de produit final.

Analyse élémentaire :

Calculé pour $C_{53}H_{52}N_5PO_{11}$: C 65,89 H 5,42 N 7,24 P 3,20 %

Trouvé : C 64,71 H 5,09 N 6,92 P 2,96 %

EXEMPLE 44

On effectue la réaction de manière analogue à l'exemple 9 avec 120 mg (0,34 millimole) de sanguinarine et 96 mg (0,41 millimole) de Benzétepum.

On obtient 49 mg de produit final.

Analyse élémentaire :

Calculé pour $C_{51}H_{74}N_5PO_{11}$: C 63,53 H 7,73 N 7,26 P 3,21 %

Trouvé : C 62,17 H 7,07 N 7,01 P 2,99 %

-22-

EXEMPLE 45

On effectue la réaction de manière analogue à l'exemple 9 avec 170 mg (0,48 millimole) d'alcaloïdes totaux de Chélidonium majus L (poids moléculaire moyen 353) et 96 mg (0,41 millimole) de Benzétepum.

On obtient 21 mg de produit final.

Analyse élémentaire :

Calculé : N 69,33 % P 30,66 %

Trouvé : N 67,49 % P 28,87 %

10 EXEMPLE 46

On dissout 40 mg (0,107 millimole) de chélidonine et 20 mg (0,086 millimole) de triamciquone (1,2,4-triaziridinobenzoquinone) dans 12 ml de chloroforme et on fait bouillir pendant 2 h dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux. On décolore au charbon actif le produit obtenu et on élimine le solvant. On lave soigneusement à l'éther le résidu séché pour éliminer les substances de départ n'ayant pas réagi.

On obtient 18 mg de produit final.

Analyse élémentaire :

20 Calculé pour $C_{72}H_{76}N_6O_{20}$: C 64,27 % H 5,69 % N 6,24 %

Trouvé : C 64,20 % H 5,65 % N 6,10 %

On peut aussi effectuer la réaction avec d'autres solvants, par exemple le benzène.

EXEMPLE 47

25 On effectue la réaction comme à l'exemple 15 avec 40 mg (0,114 millimole) de chélérythrine et 20 mg (0,086 millimole) de Triamcichon. On obtient 16 mg de produit final.

Analyse élémentaire :

Calculé pour $C_{75}H_{70}N_6O_{17}$: C = 67,86 % ; H = 5,31 % ; N = 6,33 %

30 Trouvé : C = 67,12 % ; H = 5,12 % ; N = 5,98 %

EXEMPLE 48

On effectue la réaction de manière analogue à l'exemple 15 avec 40 mg (0,114 millimole) de sanguinarine et 20 mg (0,086 millimole) de Triamcichon. On obtient 17 mg de produit final.

35 Analyse élémentaire :

-23-

Calculé pour $C_{72}H_{58}N_6O_{17}$: C = 67,59 % ; H = 4,56 % ; N = 6,56 %
 Trouvé : C = 67,10 % ; H = 4,49 % ; N = 5,47 %

EXEMPLE 49

On effectue la réaction de manière analogue à l'exemple 35
 5 avec 40 mg (0,113 millimole) d'alcaloïdes totaux de grand chéli-
 doine (poids moléculaire moyen : 353) et 20 mg (0,086 millimole) de
 Triamcichon. On obtient 18 mg de produit final.

Analyse élémentaire : N (%)

Calculé :	6,51
10 Trouvé :	6,12

EXEMPLE 50

150 mg de narcéine $C_{23}H_{27}NO_8$
 35 mg de Thiotepe $C_6H_{12}N_3PS$
 12 ml de chloroforme.

15 Analyse élémentaire :

Calculé pour 3 moles de $C_{23}H_{27}NO_8$, 3 H_2O + 1 mole de $C_6H_{12}N_3PS$ =
 $C_{75}H_{111}N_6O_{33}PS$

C = 53,37 % ; H = 6,62 % ; N = 4,97 % ; P = 1,83 % ; S = 1,89 %

Trouvé : C = 53,7 % ; H = 5,70 % ; N = 4,00 % ; P = 2,35 % ; S = 2,7 %

20	C = 53,31 % ; H = 6,60 % ; N = 4,81 % ; P = 1,57 %
	C = 57,39 % ; H = 4,88 % ; N = 3,38 % ; P = 3,49 %

EXEMPLE 51

250 mg de pilocarpine $C_{11}H_{16}N_2O_2$
 45 mg de Thiotepe $C_6H_{12}N_3PS$
 10 ml de chloroforme.

Analyse élémentaire :

Calculé pour 3 moles de $C_{11}H_{16}N_2O_2$ + 1 mole de $C_6H_{12}N_3PS$ = $C_{39}H_{60}N_9O_6PS$:
 C = 57,55 % ; H = 7,43 % ; N = 15,48 % ; P = 3,80 % ; S = 3,93 %

Trouvé : C = 57,48 % ; H = 7,39 % ; N = 15,12 % ; P = 3,74 % ; S = 3,5 %

30	C = 55,86 % ; H = 7,50 % ; N = 13,35 % ; P = 1,54 %
----	---

EXEMPLE 52

180 mg de bromhydrate de scopolamine $C_{17}H_{22}BrNO_4$
 45 mg de Thiotepe $C_6H_{12}N_3PS$
 12 ml de chloroforme.

-24-

Analyse élémentaire :

Trouvé : C = 37,26 % ; H = 5,05 % ; N = 5,81 % ; P = 3,15 %

EXEMPLE 53

9 mg (0,036 millimole) d'ellipticine

15 mg (0,079 millimole) de Thiotepa

On effectue la réaction de manière analogue à l'exemple 1 ;
on utilise le chloroforme comme solvant organique.

Analyse élémentaire :

Trouvé : C = 70,21 % ; H = 5,67 % ; N = 13,64 %

10 EXEMPLE 54

7 mg (0,021 millimole) de stylopine

15 mg (0,079 millimole) de Thiotepa.

On effectue la réaction de manière analogue à l'exemple 1
en utilisant le chloroforme comme solvant organique. On obtient un
15 produit blanc jaunâtre.

Analyse élémentaire :

Trouvé : C = 56,17 % ; H = 5,52 % ; N = 10,98 %

EXEMPLE 55

7 mg (0,006 millimole) de chélidimérine

20 15 mg (0,079 millimole) de Thiotepa.

On effectue la réaction de manière analogue à l'exemple 1
en utilisant le chloroforme comme solvant organique.

Analyse élémentaire :

Trouvé : C = 66,18 % , H = 4,54 % , N = 6,83 %.

25 EXEMPLE 56On fait bouillir 200 mg (1,029 millimole) de caféine et
45 mg (0,237 millimole) de thiophosphorotriéthylèneimide pendant
4 heures dans 7 ml de chloroforme. On décolore au charbon actif
le mélange obtenu et on évapore le solvant. On lave à l'éther le
30 résidu et on obtient 190 mg de thiophosphorotris(N-caféinéthylamide)
sous forme d'un produit blanc. F.110-112°C; 215-216°C ; rapport
caféine/thiophosphorotriéthylèneimide = 3 : 1.

Analyse élémentaire :

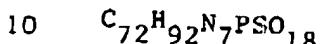
Calculé pour $C_{30}H_{42}N_{15}PSO_6$: C = 46,68 % ; H = 5,48 % ; N = 27,22 %
P = 4,01 % ; S = 4,15 %

-25-

Trouvé : C = 47,37 % ; H = 5,44 % ; N = 27,25 % ; P = 4,02 % ; S = 4,15 %.

EXEMPLE 57

On fait bouillir 100 mg (0,164 millimole) de réserpine et 5 90 mg (0,475 millimole) de thiophosphorotriéthylèneimide pendant 2 heures dans 5 ml de chloroforme. On décolore le mélange obtenu par le charbon actif et on évapore le solvant. On lave à l'éther le résidu et on le recristallise dans le benzène. F. 110-120°C. Rapport réserpine/thiophosphorotriéthylèneimide 2 : 1 ; F. 110-120°C.



Analyse élémentaire:

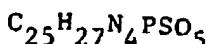
Calculé : C = 61,48 % ; H = 6,59 % ; N = 6,97 % ; P = 2,2 % ; S = 2,27 %
Trouvé : C = 59,89 % ; H = 6,62 % ; N = 6,82 % ; P = 2,21 % ; S = 2,26 %.

EXEMPLE 58

15 On fait bouillir 14 mg (0,041 millimole) de coptisine (F. 300°C) et 45 mg (0,237 millimole) de thiophosphorotriéthylèneimide pendant 2 heures dans 5 ml de benzène. On décolore le mélange obtenu par le charbon actif et on évapore le solvant.

20 On lave le résidu à l'éther et on obtient 12 mg de thiophosphorobis(éthylèneimido)-N-coptisinéthylamide, sous forme d'un produit brun, F. 44-45°C.

Rapport coptisine/thiophosphorotriéthylèneimide 1 : 1.



Analyse élémentaire :

25 Calculé : C = 57,02 % ; H = 5,16 % ; N = 10,64 % ; P = 5,88 % ; S = 6,08 %.

Trouvé : C = 55,94 % ; H = 5,12 % ; N = 11,10 % ; P = 5,89 % ; S = 6,10 %.

EXEMPLE 59

30 On laisse reposer pendant 2 mois un mélange de 200 mg de chlorhydrate de chélidonine et 1 ml de $POCl_3$ et on recristallise le produit final dans l'éthanol. F. 115-120°C.

Analyse élémentaire :

Trouvé : C = 29,75 % ; H = 4,41 % ; N = 1,69 %.

EXEMPLE 60

35 On laisse reposer pendant 2 mois un mélange de 100 mg de chlorhydrate de chélidonine et 1 ml de $PSCl_3$. F. 60-62°C.

-26-

Analyse élémentaire :

Trouvé : C = 18,12 % ; H = 4,24 % ; N = 1,01 %.

5 On fait réagir des composés d'alcaloïdes qui peuvent éventuellement avoir eux-mêmes une activité carcinostatique, avec d'autres agents carcinostatiques ou d'autres substances organiques azotées et on transforme le produit obtenu en un sel utilisable en pharmacie.

10 On citera à titre d'exemples d'alcaloïdes : les alcaloïdes de la série de la bisbenzylisoquinoléine, les alcaloïdes de la série de l'aporphine-benzylisoquinoléine, les alcaloïdes de la série de l'iboga, les alcaloïdes de la série de l'indole-indoline, les alcaloïdes de la série de la trabolone, les alcaloïdes de la série de l'isoquinoléine, les alcaloïdes de la série de l'indole-isoquinoléine, les alcaloïdes de la série de l'indole, les alcaloïdes de la série de la quinoléine-indolizidine, les alcaloïdes de la série de la pyrroline, les alcaloïdes de la série de la pyrrolizidine, les alcaloïdes de la série de l'acridine, les alcaloïdes de la série de la phénantroindolizidine, les alcaloïdes de la série de l'imidazole, les alcaloïdes de la série de la quinolizidine, les alcaloïdes de la série de la quinazolone, les alcaloïdes de la série de la benzodiazépine, les alcaloïdes de la série des stéroïdes, les diaminoamides aliphatiques et d'autres alcaloïdes.

15

EXAMPLE 61

20 On dissout 20 mg de sulfate de vincristine (sulfate de vinblastine) et 45 mg de thiophosphoramide (Thiotepa) dans 7 ml de chloroforme et on fait bouillir le mélange pendant 2 heures dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux; on filtre le mélange encore chaud et on laisse reposer jusqu'à ce que le chloroforme soit totalement évaporé. On lave soigneusement le résidu séché par l'éther puis par le benzène et ensuite à nouveau par l'éther. On dissout le résidu dans 1 ml de chloroforme et on précipite des cristaux en ajoutant goutte à goutte de l'éther. On sépare les cristaux par filtration et on les lave soigneusement au benzène et à l'éther. On obtient 12 mg d'un produit final cristallin blanc.

25

30 Rendement : 18,48 % en poids. F. 245-250°C. Coloration et décomposition à 320-330°C;

-27-

Analyse élémentaire :

Trouvé : C = 55,11 % ; H = 6,51 % ; N = 8,76 % ; P = 2,74 %.

Calculé pour $C_{52}H_{74}N_7O_{14}PS_2$:

C = 55,8 % ; H = 6,66 % ; N = 8,76 % ; P = 2,76 %.

5 On fait réagir 1 mole de vincaleucoblastine avec n mole de thiophosphoramide (n = 1,2,3,4). On recristallise dans le benzène, F.155-156°C,

Analyse C = 58,36 % ; H = 6,62 % ; N = 7,37 %

EXEMPLE 62

10 On dissout 70 mg de curine et 45 mg de thiophosphoramide dans 12 ml de chloroforme et on fait bouillir le mélange pendant 2 heures dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux.

15 On décolore ensuite le mélange par le charbon actif, on filtre à chaud et on élimine le solvant. On lave soigneusement le résidu séché par l'éther pour éliminer le Thiotepe n'ayant pas réagi. Après décantation de l'éther, on dissout le résidu dans le benzène et on le recristallise.

On obtient 22 mg de thiophosphorotris-(N-curine)-éthylamide sous forme d'une substance cristallisée blanc jaunâtre.

20 Rendement : 19,13 % en poids.

F. 165-172°C.

Analyse élémentaire :

Soluble dans le benzène :

Trouvé : C = 68,96 % ; H = 34 % ; N = 6,27 % ; P = 1,79 % ; S = 1,63 %

25 Calculé pour $C_{114}H_{126}N_9O_{18}PS$:

C = 69,36 % ; H = 6,38 % ; N = 6,38 % ; P = 1,57 % ; S = 1,62 %

Soluble dans le chloroforme ; F. 220-231°C ; 265-270°C

Trouvé : C = 64,28 % ; H = 6,16 % ; N = 6,77 % ; P = 2,39 % ;
S = 2,41 % ; S = 2,42 % ; Cl = 1,30 %.

30 Soluble dans l'éther ; F. 255-262°C

Trouvé : C = 56,22 % ; H = 6,31 % ; N = 10,63 %.

Soluble dans le méthanol et l'alcool ; F. 256-260°C

Trouvé : C = 56,59 % ; H = 5,77 % ; N = 7,48 % ; P = 3,39 %

Insoluble ; F. 260-275°C

35 Trouvé : C = 57,27 % ; H = 5,83 % ; N = 7,74 %.

-28-

Soluble dans l'alcool :

Trouvé : C = 54,07 % ; H = 5,54 % ; N = 6,91 % ; P = 3,47 % ;
S = 3,36 % ; S 3,35 % ; Cl = 1,73 %.

Il est entendu que l'invention n'est pas limitée aux
modes de réalisation préférés décrits ci-dessus à titre d'illus-
tration et que l'homme de l'art peut y apporter diverses modifications
et divers changements sans toutefois l'écartez du cadre et de l'esprit
de l'invention.

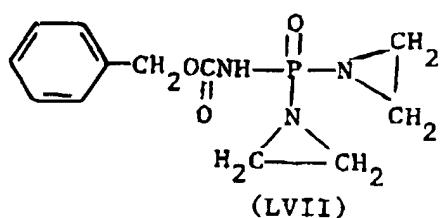
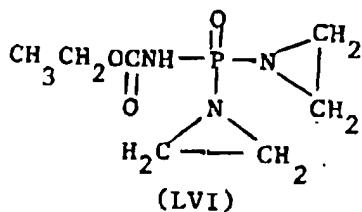
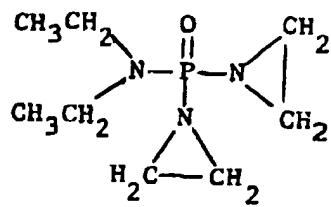
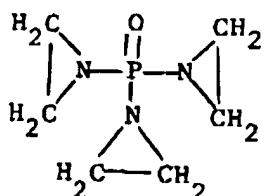
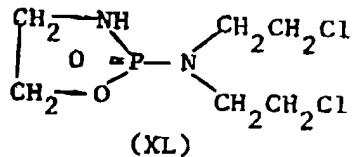
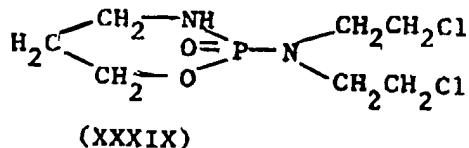
-29-

REVENDEICATIONS

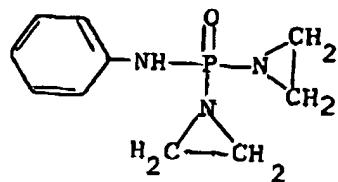
1. Procédé pour la préparation de nouveaux agents carcinostatiques, caractérisé en ce que l'on fait réagir un alcaloïde, qui peut éventuellement avoir une activité carcinostatique, avec un autre agent carcinostatique, et on transforme éventuellement le produit obtenu en un sel utilisable en pharmacie, exception faite des bases choisies parmi le thiophosphorotri-N-sanguinarinol)éthylamide, le thiophosphorobis(éthylèneimido)-N-herbérinol-éthylamide ainsi que des dérivés N,N',N''-triéthylénethiophosphoramides des alcaloïdes du grand chéridoïne à système condensé d'isoquinoléine.

5 2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'alcaloïde utilisé est choisi parmi la coptisine, la stylopine, la berbérine, la protopine, l'allo-kryptopine, la spartéine, la corysamine, la chélidimérine, l'oxysanguinarine, la sanguinarine, la dihydroxysanguinarine, la chélidonine, l'homo-chélidonine, la méthoxychélidonine, la chélérythrine, la chélilutine, la vinblastine, la colchicine, la colchicéine, et la désacétyl-N-méthyl-colchinine.

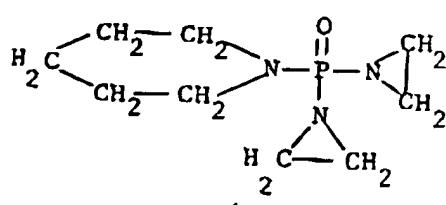
10 3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise comme autre agent carcinostatique l'un des composés suivants:



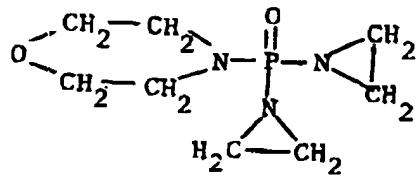
-30-



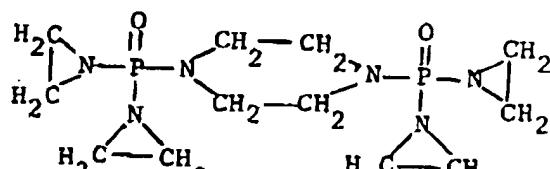
(LVIII)



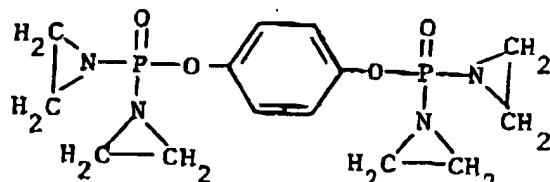
(LIX)



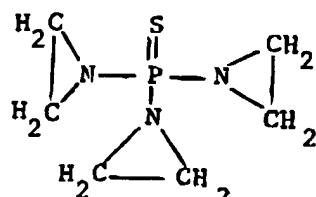
(LX)



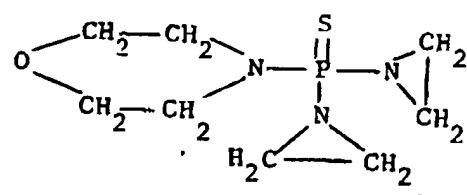
(LXI)



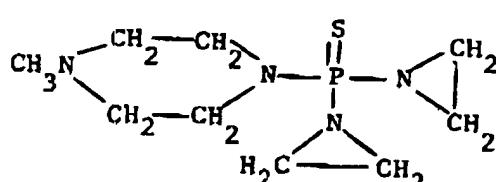
(LXII)



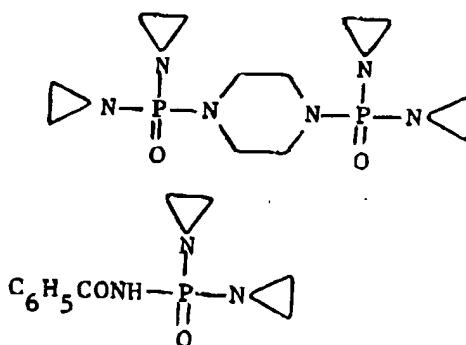
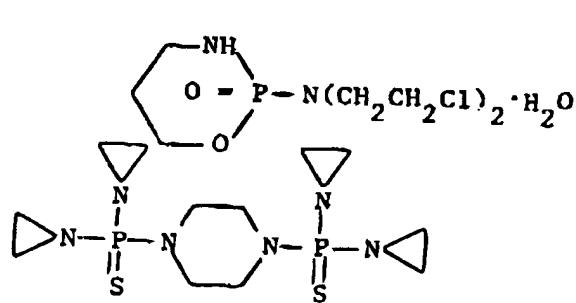
(LXIII)



(LXIV)

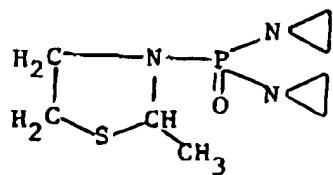
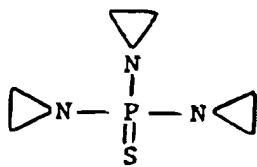


(LXV)

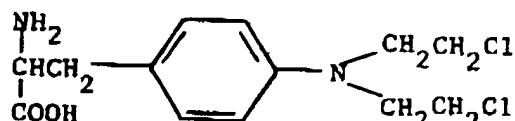
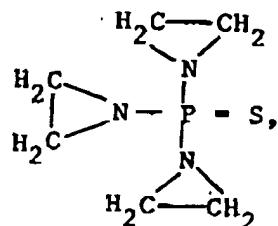


1191837

-31-

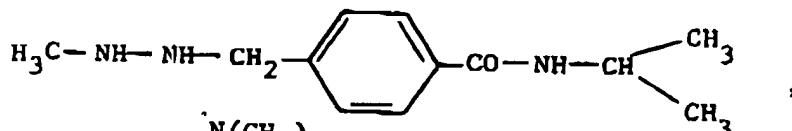


5 tris(β-chloroethyl)amine, cyclophosphamides, triamcichon, chlorambucil, busulfan,

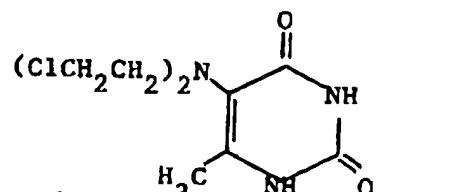
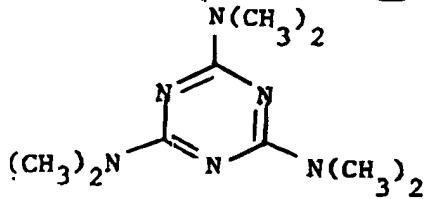


10

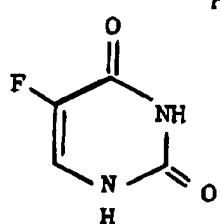
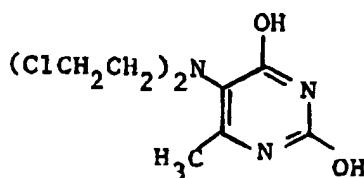
nitomine, mannitol-tris(β-chloroethyl)amine, améthoptérine, 6-mercaptopurine, 5-fluorouracile, cytosine-arabinoside, vincaleucoblastine, vincristine, podophylline, actinomycine C, actinomycine D, mithramycin, mitomycine C, adriamycine, bléomycine, asparaginase, ibenzéthycine,



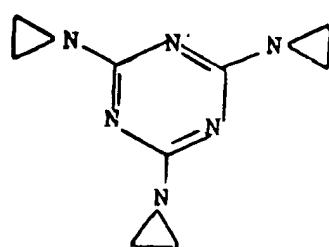
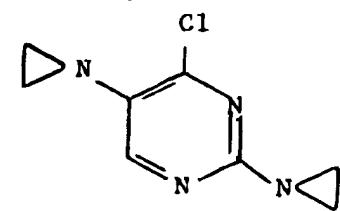
20



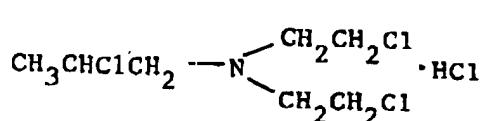
25



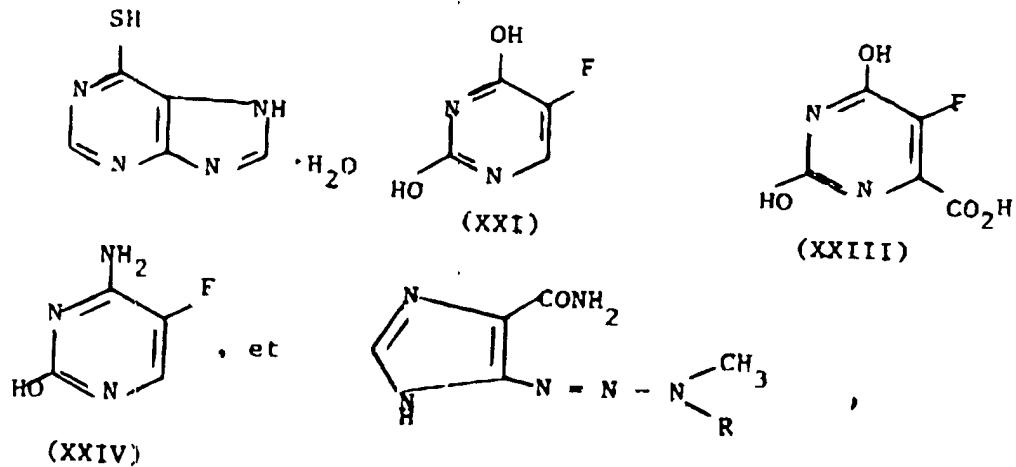
30



35

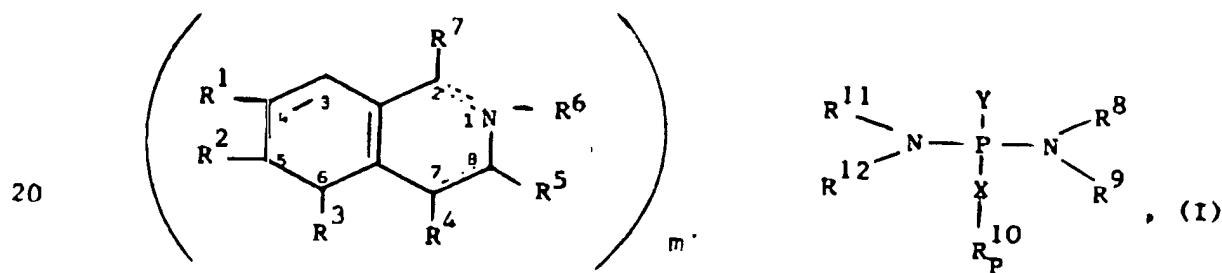


-32-



dans laquelle R est un atome d'hydrogène ou un groupe CH_3 .

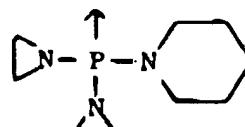
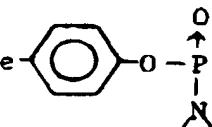
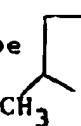
4. Procédé selon la revendication 1 pour la préparation de nouveaux dérivés phosphorés d'alcaloïdes répondant à la formule générale

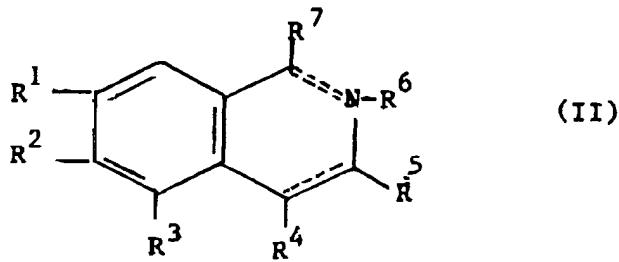


30 dans laquelle R^1 , R^2 et R^3 représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe méthoxy, ou bien R^1 et R^2 ou R^2 et R^3 pris ensemble peuvent également représenter un groupe méthylène-dioxy ; R^4 et R^5 pris ensemble avec les atomes de carbone auxquels ils sont liés forment un groupe benzo ou naphto éventuellement, totalement ou partiellement hydrogéné qui peut à son tour être substitué par des groupes hydroxy, méthoxy ou méthylènedioxy, R^7 est un atome d'hydrogène ou d'oxygène ou bien un système cyclique identique lié par une chaîne $\text{CH}_2-\text{CO-CH}_2$, R^6 est un groupe méthyle et les liaisons 1,2 et/ou 7, 8 peuvent être des liaisons doubles ; ou bien R^6 et R^7 pris ensemble avec les atomes de carbone et d'azote auxquels ils sont liés forment un système cyclique benzo ou naphto, éventuellement partiellement hydrogéné, qui peut à son tour être substitué par des restes méthoxy, oxo, méthyle ou méthylènedioxy, la liaison C-N en position 1, 2 pouvant être absente et R^4 et R^5 représentent

-33-

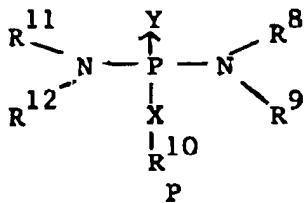
l'hydrogène; $R^8 + R^9$ et $R^{11} + R^{12}$ représentent un reste $-CH_2-$
 CH_2- et, lorsque $Y = S$, $X = N$ et $p = 2$, R_2^3 est un groupe $-CH_2-$
 CH_2- , $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ ou $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_2-$; lorsque $Y = S$,
 $X = N$,

5 $n = 2$, R_2^3 représente un groupe $-CH_2-CH_2-$,   ,
 , ou $(-C_2H_5)_2$,   , ou
10  ; lorsque $Y = S$, $X = O$, $n = 1$, R^3 est un groupe  ; lorsque
lorsque $Y = O$, $X = N$, $n = 1$, R^3 est un groupe $-CO-$  ; lorsque
15 $Y = O$, $X = N$, $n = 2$, R_2^3 est un groupe  ; et lorsque $Y = O$,
 $X = O$, $n = 1$, R^8 et R^9 représentent chacun un reste $-CH_2-CH_2-Cl$, R^{11}
est un atome d'hydrogène et $R^{10} + R^{12}$ représentent un groupe
20 $-CH_2-CH_2-$ ou $-CH_2-CH_2-CH_2-$; lorsque $Y = S$, $X = N$, $p = 1$, $R^3 = -CH_2-$
 $-CH_2-$, à l'exception des bases du thiophosphorotris(N-sanguinarinol)-
éthylamide, du thiophosphorobis(éthylèneimido)-N-berbérinol-éthylamide
ainsi que des dérivés N,N',N'' -triéthylénethiophosphoramides, des al-
caloïdes à système condensé isoquinoléine du grand chéridoïne, ainsi
25 que leurs sels d'acides utilisables en pharmacie, ledit procédé étant
caractérisé en ce que l'on fait réagir l'alcaloïde de formule générale



dans laquelle les substituants R^1 à R^7 sont tels que définis ci-dessus,
ou un de ses sels, avec un composé de formule générale

-34-



5 dans laquelle X, Y, p et les substituants R⁸ à R¹² sont tels que définis ci-dessus, et on transforme éventuellement le produit de réaction en un sel.

5. Nouveaux composés chimiques, caractérisés en qu'ils sont préparés par le procédé selon la revendication 1.

10 6. Nouveaux composés chimiques, caractérisés en ce qu'ils sont préparés par le procédé selon l'une quelconque des revendications 2 à 4.

